Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
JUN 20 1930

Die Anwendung von Novalgin in der inneren Medizin.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
VERFASST UND
EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
BAYERISCHEN FRIEDRICH-ALEXANDERS-UNIVERSITÄT

vorgelegt von

Fritz Geng
aus Hersbruck, Mittelfranken.

Erlangen 1927.

Karl Pfeiffer's Buchdruckerei u. Verlag, Hersbruck.

29:269

Referent: Prof. Dr. L. R. Müller.

Dekan: Prof. Dr. L. Hauck.

Mit der Einführung der Thermometrie in die klinische Untersuchung begann die planmässige Anwendung temperaturherabsetzender Mittel, genannt Antipyretica. Die zuerst gebrauchten Stoffe: Digitalis in grossen Dosen, Salpeter, Veratrin waren jedoch nicht richtig gewählt, da hierdurch eine Lähmung der Kreislauforgane (Kollapstemperatur) erfolgte. Besser bewährte sich das als Spezificum gegen Malaria schon lange bekannte Alkaloid Chinin (Binz 1867). Ihm folgte bald eine grosse Anzahl anderer Mittel. Erwähnt seien hier nur die Abkömmlinge des Phenols, wie Hydrochinon, Resorcin, Benzoesäure, Salicylsäure, von denen sich jedoch am Krankenbette nur das letztere als brauchbar erwies. Antipyretische Wirkung zeigten ferner die aromatischen Stickstoff-Kohlenstoffringe, von deren Abkömmlingen vor allem das Antipyrin als wirksames Arzneimittel befunden wurde. Schliesslich fand man noch durch Zufall, dass auch einfach gebaute Amidoderivate des Benzols, die ihren Stickstoff nicht in ringförmiger Verkettung enthalten, z. B. Acetanilid (Antifebrin) und Phenacetin, gute Antipyretica sind (Tappeiner).

Die Wirkung dieser Stoffe besteht nun darin, dass sie nicht auf die Fieberursache — ausgenommen Chinin bei Malaria und Salicylsäure bei akutem Gelenkrheumatismus —, sondern rein symptomatisch auf den Wärmehaushalt einwirken und zwar wirkt 1) Chinin peripher auf die Stoffwechselstätten, indem an diesen Stellen die Wärmeproduktion herabgesetzt wird, also durch verminderte Wärmebildung, 2) Antipyrin, Salicylsäure und die Anilinderivate zentral, indem die Wärmezentren, die sich durch die Einwirkung toxischer Stoffe im Zustand der Uebererregbarkeit befinden, beruhigt werden (Gottlieb). Die Folge dieser Beruhigung der im Fieber übererregten wärmeregulierenden Zentren ist eine Vermehrung der Wärmeabgabe (physikalische Regulierung), die sich symtomatisch durch Hyperämie und Schweifssekretion kundgibt. Aber auch andere Teile des Gehirns — die schmerzpercipierenden Zentren — erfahren durch diese Stoffe eine Verminderung ihrer Erregbarkeit, sodass dieselben auch als schmerzlindernde Mittel (Analgetica) ausgedehnte Anwendung finden. Die

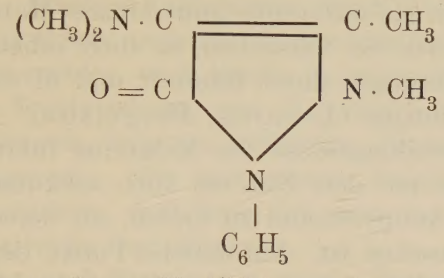
narkotische, schwach morphinähnliche Wirkung auf d schmerzpercipierenden Zentren kommt bei der Anwendu gegen neuralgische Schmerzen der verschiedensten Art deutlic zur Geltung. Nach Gottlieb darf vielleicht auch an günstig Folgen der verstärkten Durchblutung der Körperperipherie (E weiterung der Hautgefässe) gedacht werden, um die fast sp zifische Wirkung dieser Mittel gegen Neuralgien zu erkläre Bei ihrer Anwendung gegen Kopfschmerzen kann auch die b ruhigende Wirkung auf Gefässkrämpfe im Gebiete der Hir arterien eine Rolle spielen, da Wiechowski gezeigt hat, da die überwiegende Mehrzahl der Antipyretika (Analgetica) sowol die Hautgefässe als auch die Hirngefässe erweitert. Diese b finden sich bei manchen pathologischen Zuständen, die m Kopfschmerzen einhergehen, in einem Krampfzustand und ist nicht unwahrscheinlich, dass die Lösung des Gefässkrampf durch Antipyretica in solchen Fällen die Kopfschmerzen b seitigt.

v. Mering, wie Treupel wiesen nun schon im Jahre 18 bezw. 1895 darauf hin, dass durch Einführung einer Alky gruppe (Methyl, Aethyl, Propyl usw.) 1) an Stelle d Wasserstoffes der OH-Gruppe im Paracetamidophenol od 2) an Stelle des Wasserstoffes der NH-Gruppe bei gleichzeitig Besetzung des Wasserstoffes der OH-Gruppe durch Aethyl i Paracetamidophenol die analgetischen Eigenschaften verstärk werden, also stark narkotisch, aber zugleich auch antipyretisc wirksame Substanzen entstehen, wobei das Maximum der na kotischen Wirksamkeit bei der Methylgruppe liegt.

Von Mitteln, die diese Methylgruppe enthalten und nebe antipyretischen auch gute analgetische Eigenschaften zeige wurden bisher ausser den Anilin- und Paramidophenolder vaden wie Antifebrin, Phenacetin, Laktophenin, haup sächlich die Pyrazolonderivade Antipyrin, Salipyrin, Py ramidon, Melubrin gebraucht. Doch wurden bei sämtliche diesen Mitteln wiederholt recht unangenehme Nebenerscheinunge wie Magenbeschwerden, Hautexantheme, Reizerscheinungen a den Schleimhäuten, Cyanose, ja sogar schwere Kollapsersche nungen beobachtet. Vor einigen Jahren wurde nun von d J.G. Farbenindustrie Höchst a. M. ein neues Präparat „N valgin“ hergestellt, das hinsichtlich seiner Konstitution un physiologischen Wirkungsweise den beiden Pyrazolonderivate

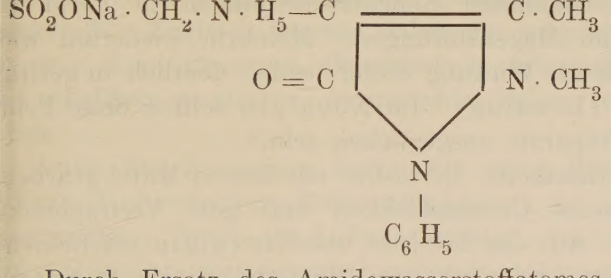
Pyramidon und Melubrin sehr nahe steht, diese jedoch an Wirkungsintensität und Unschädlichkeit bei weitem übertreffen soll. Dieser neue Pyrazolonabkömmling ist ein phenyldimethylpyrazolonmetylamidomethansulfonsaures Natrium, das in konstitutioneller Hinsicht zwischen Pyramidon und Melubrin steht, indem im Melubrin das freie Amidowasserstoffatom in der Amidomethansulfonsäure-Gruppe durch einen Metylrest ersetzt wurde.

Leiten wir kurz die Formel des Novalgins ab:



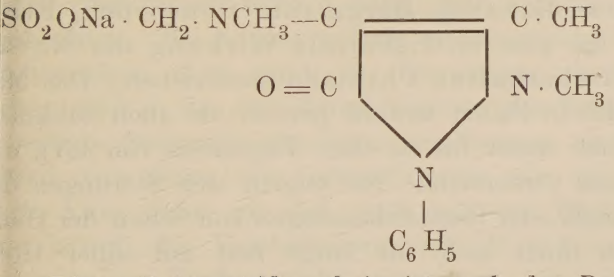
Pyramidon

Durch Ersatz der — N. $(CH_3)_2$ — Gruppe des Pyramidons durch die Gruppe — NH. CH_2. SO_2 ONa entsteht Melubrin:



Melubrin

Durch Ersatz des Amidowasserstoffatomes in der Amidomethansulfonsäure-Gruppe durch Methylrest entsteht Novalgin:



Novalgin

Dieses Präparat Novalgin ist nach den Berichten der J. G. Farbenindustrie ein fast weisses, geruchloses, kristallinisches, in Wasser und Methylalkohol leicht, in Weingeist schwer, in Aether

nicht lösliches Pulver, das in Tabletten zu 0,5 g und in steriler 50%iger Lösung zu 1 und 2 ccm in den Handel gebracht wird und per os, subkutan, intramuskulär und intravenös verabreicht werden kann.

Novalgin hat also wie das ihm nahestehende Melubrin den grossen Vorteil, dass die Applikationsmöglichkeit auch auf die parenterale Zufuhr ausgedehnt werden kann. Doch zeigte sich das Novalgin dem Melubrin in manchen Punkten weit überlegen. Consbruch schreibt hierüber: „Mit dem Melubrin war es gelungen, ein intravenös anwendbares Mittel herzustellen. Doch ergaben sich bei Versuchen, es auch subkutan zu geben, hier und da Störungen durch Hautreiz und in vereinzelten Fällen Abszessbildungen (Loening, Bergmann). Die hierdurch begrenzte Anwendungsweise des Melubrins führte zu weiteren Untersuchungen mit dem Ziel, ein auch subkutan injizierbares, unschädliches Antipyreticum zu finden, als deren Resultat das Novalgin anzusehen ist. Ein weiterer Punkt, der Veranlassung über einen möglichen Ausbau der Mittel der Antipyrinreihen gab, betraf die Wirkungsweise. Antipyrin und Pyramidon zeigten öfters die bekannten Nebenerscheinungen in Form von Exanthemen und Magenstörungen. Melubrin wiederum wies die schmerzstillende Wirkung dieser beiden deutlich in geringerem Masse auf (Loening). Im Novalgin sollten diese Fehler der früheren Präparate ausgeglichen sein."

Von allen Klinikern, die bisher mit diesem Mittel gearbeitet haben, wird seine Unschädlichkeit und gute Verträglichkeit hervorgehoben. Aus der bis jetzt über Novalgin erschienenen Literatur erfahren wir über seine Wirksamkeit als 1) Antipyreticum und 2) Analgeticum folgendes:

1) Von Auer, Loening, Bergmann, Consbruch, Erich Richter wird die gute entfiebernde Wirkung des Novalgins bei hochfieberhaften Phthisen beschrieben. Das Mittel wurde in diesen Fällen sowohl per os, als auch subkutan und intramuskulär meist bis zu einer Tagesdosis von 1,5 g auf lange Zeit hinaus verabreicht. Nie zeigten sich Störungen des Magen-Darmkanals oder Reizerscheinungen von Seiten der Haut. Die Temperatur hielt sich für lange Zeit auf einer Höhe von 37,5°–38°. Der Temperaturabfall erfolgte nach Erich Richter, Bergmann, Loening langsam ohne stärkeren Schweissausbruch, während Consbruch dabei starke Schweiss-

beobachtet haben will. Nach Auer wird der Erfolg bei Tuberkulose im Anfangsstadium, namentlich bei der Kindertuberkulose, als günstig bezeichnet; es fand sich allmählicher Abfall der Temperatur bis zum fieberfreien Stadium, während bei fortgeschrittenen Phthisen der Erfolg nur als vorübergehend angesprochen werden kann. Bergmann, Consbruch, Loening, Auer konnten dabei eine allgemeine Beruhigung, teilweise sogar Euphorie der Patienten beobachten, die eine weitere Verabreichung von Schlafmitteln oder Morphium überflüssig machte. Restlose Entfieberung durch Novalgin war bei schweren Tuberkulosen natürlich ebensowenig wie durch andere Antipyretika zu erzielen, doch konnte in geeigneten Fällen nach 10—14tägiger Verabreichung von Novalgin beim Aussetzen der Einspritzung ein längeres subfebriles Intervall beobachtet werden (Bergmann). Bei intravenösen Injektionen war die Wirkung eine stärkere, doch liess sich diese bei dauernder Behandlung nicht leicht durchführen.

Nach Auer und Bergmann wurde Novalgin auch bei Grippen und Pleuritiden angewandt und bei oraler Darreichung von 4—6mal täglich 0,25 g eine günstige Entfieberung festgestellt. Zugleich wurden dabei die subjektiven Beschwerden wie Kopfschmerzen, Bruststechen, Gliederschmerzen zum Teil erheblich gemindert, in manchen Fällen sogar restlos behoben.

Auer hat Novalgin ferner bei einer Reihe von Fällen anderer fieberhafter Erkrankungen, wie Polyarthritis rheumatica, Endo- und Pericarditis, Pneumonien, Typhus, Gesichts-Erysipel etc. gegeben und konnte dabei neben sehr guter analgetischer Wirkung, auf die erst im folgenden näher eingegangen werden wird, gute antipyretische Wirkung beobachten. Bei Sepsis gelang es ihm zwar nicht das Fieber zu beseitigen, doch wurde die Temperatur um 1—2° tiefer gehalten und so das subjektive Befinden des Patienten erheblich gebessert. Störungen von Seiten des Herzens, auch bei schweren Vitien, von Seiten des Gefäss-Systems oder der Nieren traten nach Auer dabei nie auf, auch auf das Blutbild liess nach Consbruch die Verabreichung von Novalgin irgend einen regelmässigen Einfluss nicht erkennen.

2) Neben seinen antipyretischen Eigenschaften zeigte Novalgin vor allem auch eine starke analgetische Wirkung,

die sich in der Behandlung der meisten Fälle von akutem und chronischem Gelenkrheumatismus bemerkbar machte. Nach Auer, Weil, Wagner, Consbruch, Erich Richter, Schoch waren die Erfolge bei derartigen Patienten fast durchwegs als äusserst günstig zu bezeichnen. Um eine raschere Wirkung zu erzielen, wurde das Mittel in diesen Fällen fast immer intravenös gegeben und zwar in Einzeldosen von 0,25 bis 1 g. Neben Behebung der subjektiven Beschwerden konnte beim akuten Gelenkrheumatismus auch eine Besserung der objektiven Krankheitserscheinungen festgestellt werden. Die Schmerzen in den befallenen Gelenken liessen oft schon 1 Stunde nach der Injektion nach, die Schwellung und Rötung ging rasch zurück, Schweissausbrüche in stärkerem Grade, Schüttelfröste oder sonstige Störungen wurden bei promptem Absinken der Körpertemperatur nicht beobachtet. Diese fast spezifische Wirkung führt Auer auf eine dem Novalgin in gewissem Grade innewohnende antiphlogistische Eigenschaft zurück, die er damit erklärt, dass Novalgin im Organismus wohl Formol abspaltet und dadurch neben der rein analgetischen Wirkung eine antiseptische und pathogene Mikroorganismen beeinflussende Wirkung erzeugt. Aehnliche günstige Erfolge werden bei der Behandlung des chronischen Gelenkrheumatismus verzeichnet, nur Wagner konnte bei den chronischen Fällen keine merkliche Besserung feststellen. Als schmerzstillendes Mittel bewährte sich Novalgin nach Auer und Consbruch ferner bei Arthritis deformans. Schoch empfiehlt hierbei zur Erreichung eines schnellen Effektes Novalgin in Kombination mit Salicyl und zwar stossweise: am 1. Tage 3 ccm, am 3. Tage 5 ccm, am 5. Tage wieder 5 ccm, dann 5—6 Tage Pause, um mit einem neuen Novalginstoss einzusetzen. Besonders auffallend war nach Consbruch die gute Beeinflussung der gichtischen Beschwerden.

Eine günstige Wirkung des Novalgins bei Neuralgien wurde von Weil, Loening, Bergmann, Erich Richter, Wagner, Schoch beobachtet. Namentlich bei Ischias, auch in veralteten Fällen gingen die Schmerzen jedesmal prompt zurück, wobei sich nach Wagner die intraneurale Injektion von 1 ccm jeden zweiten Tag am günstigsten erwies.

Auch bei Neuritiden bewährte sich nach Wagner Novalgin als ein sehr zu empfehlendes Mittel, ebenso bei Mus-

kelrheumatismus, wobei in den meisten Fällen eine der Schmerzlokalisation entsprechende intramuskuläre Applikation erfolgte.

Ferner zeigte Novalgin auf Kopfschmerzen und Schmerzen subjektiver Art, wie Brustestechen, Gliederschmerzen etc. deutlichen Einfluss. Nach Auer, Loening, Bergmann, Consbruch, Erich Richter, Schoch wurden durch dieses Mittel die Beschwerden erheblich gemindert, in manchen Fällen sogar restlos behoben. Erich Richter berichtet von einem Kranken, bei dem von einem Rückfall von Meningitis serosa heftige, äusserst hartnäckige Kopfschmerzen auftraten, die nach Novalgin (2mal 0,5 g intravenös) rasch schwanden und wegblieben. Luetischer Kopfschmerz konnte jedoch von Erich Richter durch Novalgin nicht beeinflusst werden. In der Oto-Rhinologie hat Helmuth Richter das Novalgin bei Affektionen des Mittelohres, des Gehörganges, bei cerebralen Ohrkomplikationen, Schädelbasisfrakturen, nach Tonsillektomien, bei Tonsillarabszessen und bei Angina angewandt und dabei in den meisten Fällen eine völlig die Beschwerden beseitigende Wirkung erzielt.

An Hand von 2 Fällen beschreibt Consbruch das Verschwinden von lanzinierenden Schmerzen bei Tabes dorsalis durch intravenöse Novalgininjektionen.

In Fällen von schweren Steinkoliken, wo Morphium prompt wirkte, sollte Novalgin nach Loening versagen, doch werden neuerdings von Hirsch bei 8 Fällen von Nierensteinkoliken und bei 1 schweren Gallensteinanfall durch Novalgin intravenös sehr gute Erfolge berichtet. Meist hörten die Schmerzen sehr bald auf, zuweilen schon nach 5 Minuten.

Schliesslich empfehlen Loening und Erich Richter noch Novalgin für Entziehungskuren des Morphiums. Loening hat hierbei Kombinationen von Novalgin mit Veronal erfolgreich ausprobiert. Auffallend war nach Erich Richter die schmerzstillende Wirkung des Novalgins (subkutan) bei einem Morphinisten, der neben dauernder Unruhe und Gereiztheit über heftige Gelenkschmerzen klagte. Objektiv war der Gelenkbefund völlig negativ.

Auch in der medizinischen Klinik zu Erlangen wurde Novalgin seit über einem Jahre bei einer Reihe von Fällen angewandt und nachgeprüft, wobei wir unser Hauptaugenmerk

auf die analgetische Wirkung dieses Mittels legten. Aber auch in antipyretischer Beziehung konnten wir dabei Erfahrungen sammeln, die, wie aus den im folgenden kurz wiedergegebenen Krankengeschichten hervorgeht, mit den bis jetzt in der Literatur veröffentlichten Beobachtungen im allgemeinen übereinstimmen.

Bei 9 Fällen fieberhafter Tuberkulose, bei denen die Abendtemperatur 39° und mehr erreichte, gaben wir Novalgin und zwar gewöhnlich während der beiden ersten Tage der Behandlung in Form von subkutanen Injektionen von 2—3mal 1 ccm, um dann mit einer oralen Applikation von 3—4mal 0,5 g fortzufahren. Das Mittel wurde in sämtlichen Fällen ohne irgend welche Störungen gut vertragen, das Fieber ging gewöhnlich schon am ersten Tage zurück bis zu einer Höhe von 38°, wobei wir im Gegensatz zu Consbruch nie stärkeren Schweiss auftreten sahen. Besonders hervorzuheben ist dabei die günstige symptomatische Beeinflussung des Organismus. Die Mehrzahl der von uns mit Novalgin behandelten Kranken fühlte sich oft schon im Anschluss an die ersten Injektionen subjektiv wohler. Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Freudlosigkeit verschwanden mindestens für einige Zeit, die Kranken fühlten sich „leichter“ und „freier“, in einigen Fällen schien sogar der Hustenreiz etwas gemildert. Ausser dieser allgemeinen günstigen Beeinflussung konnten wir häufig die Beobachtung machen, dass die äusserst unangenehmen und besonders nachts auftretenden Brustschmerzen auf Novalgin abnahmen oder sogar verschwanden, um erst nach Tagen oder Wochen wiederzukehren und auf eine erneute Gabe von Novalgin wieder zu verschwinden. Ebenso wie die Brustschmerzen gingen bei 2 hier beobachteten Fällen von Larynxtuberkulose durch subkutane Injektionen die Schluckbeschwerden deutlich zurück, sodass Kranke, die das Essen wegen der Qualen beim Schlucken ablehnten, ohne stärkere Beschwerden wieder essen konnten.

Ein Beispiel hierfür bietet der 23 Jahre alte Lungenkranke F. Sch.: Exsudative, offene Tuberkulose des linken Oberlappens mit Schwartenbildung im linken unteren Lungenfeld. Beide Stimmbänder rot und verdickt, Hinterwand aufgelockert. Temperatur abends bis zu 39,1°. Starke Heiserkeit. Der Kranke klagt schon seit einiger Zeit über starke Schluckbeschwerden und Stechen auf der linken Brustseite. Vom 16. 12. 1926 ab

Darreichung von 3mal 1 ccm Novalgin subkutan, vom 19. 12. 1926 ab 3mal 0,5 g per os. Am 17. 12. 1926 höchste Temperatur 38,4°, die während der nächsten Tage noch auf 38,1° zurückging. Keine vermehrte Schweifssekretion. Die Schmerzen auf der Brust sind bis zum 20. 12. 1926 so gut wie verschwunden, zugleich auffallende Besserung der Schluckbeschwerden. Am 27. 12. 1926 erneutes Auftreten von geringem Stechen auf der Brust. Auf 2 ccm Novalgin intravenös Linderung der Schmerzen. Patient fühlte sich trotz der Progredienz seines Lungenprozesses bei Medikation von 3mal 0,5 g per os längere Zeit relativ wohl.

Bei 3 Fällen von Lungentuberkulose, bei denen sich die Temperatur beständig zwischen 37,8° und 38,1° bewegte, konnten wir jedoch trotz wochenlanger Gaben von 3mal 0,5 g Novalgin per os keine Entfieberung erreichen, auch konnten die von einem dieser Patienten geklagten Schmerzen im Rükken und auf der Brust — soweit man sich auf seine subjektiven Angaben verlassen konnte — nur in sehr geringem Mafse beeinflusst werden.

Eine Erleichterung, wenn auch nicht vollständiges Verschwinden der Beschwerden sahen wir bei 3 Fällen von Pleuritis exsudativa, bei denen wir Novalgin teils intramuskulär, teils subkutan in Dosen von 1 ccm verabreichten. Die Klagen über Atemnot und Oppressionsgefühl auf der Brust verstummten für einige Stunden nach der Injektion, traten aber dann mit mehr oder weniger grosser Heftigkeit wieder auf. Auch konnten wir dabei feststellen, dass in diesen Fällen die Wirkung des Novalgins bei längerem Gebrauch etwas geringer wurde, sodass man schliesslich doch zu Morphium greifen musste. Ein deutlicher Temperaturrückgang konnte bei diesen Kranken nicht beobachtet werden.

Von den hier behandelten Fällen greifen wir einen heraus: K. St., Landwirtstochter, 23 Jahre alt, wird mit starker Atemnot eingeliefert. Klinischer Befund: Dämpfung über den linken unteren Lungenpartien; über der Spitze verschärftes Atmen sonst über der ganzen linken Lunge Atemgeräusch aufgehoben. Temperatur 38,2°. Starke Atemnot, Druckgefühl auf der Brust, Hustenreiz. Pleurapunktion am 8. 3. 1927 ergibt hämorrhagisches Exsudat. Es wurden 800 ccm abgelassen. Kurz dauerndes Nachlassen der Beschwerden. Wiederholung der Punktion

am 11. 3., 19. 3., 28. 3., 31. 3. und 7. 4. Befinden unverändert. Temperatur beständig zwischen 38,2° und 38,5°. Seit 9. 4. keine Atembeschwerden mehr, jedoch heftige Schmerzen im Rücken in der Gegend der Einstichstellen, die gürtelförmig bis unterhalb des linken Rippenbogens ziehen. Ab 15. 4. Novalgin 2mal täglich 1 ccm intramuskulär. Nachlassen der Schmerzen für etwa 2 Stunden. Temperatur zwischen 38°—38,3°. Ab 23. 4. fast keine schmerzlindernde Wirkung mehr durch Novalgin, das dazwischen einige Male auch intravenös appliziert wurde.

Sehr brauchbar dagegen erwies sich Novalgin in der Behandlung der Pleuritis sicca. Bei 7 hier beobachteten Fällen verschwanden die Klagen über heftiges Seitenstechen immer schon nach einigen Stunden und stellten sich mit der Zeit nur mehr in sehr geringem Maße ein, sodass die Patienten wieder besser durchatmen konnten; die zuweilen mässig erhöhte Temperatur fiel zur Norm ab.

Ueber günstige Erfolge können wir ferner bei 12 hier behandelten Grippeerkrankungen berichten, bei denen wir Novalgin per os und zwar 3mal 0,5 g täglich verabreichten. Kopfschmerz, Glieder- und Kreuzschmerzen, Abgeschlagenheit, sowie die oft eigentümlichen Schmerzen in den Augenhöhlen waren meist schon am 3. Tage vollkommen verschwunden, ebenso das Fieber, das nicht mehr in die Höhe ging. Die Kranken erholten sich rasch, hatten nicht mehr über Schlaflosigkeit zu klagen, Appetit stellte sich wieder ein. Das Auftreten von Komplikationen irgend welcher Art konnte nicht beobachtet werden.

Der folgende Fall diene zur Illustration: Die 33 Jahre alte Köchin K. B. erkrankte am 10. 2. 1927 plötzlich mit Kopfschmerzen, Schmerzen hinter den Augen, allgemeiner Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Schwindelgefühl, Erbrechen und Fieber. Wird am 11. 2. in die Klinik eingeliefert. Klinisch kein wesentlicher pathologischer Befund. Temperatur 38,7°, Urobilinogen im Harn +. Therapie: Brustwickel, Novalgintabletten 3mal 0,5 g. Am 12. 2. Nachlassen der subjektiven Beschwerden. Temperatur 38°. Am 13. 2. fieber- und beschwerdefrei. 15. 2. Therapie wird abgesetzt. Urobilinogen: —. Vollkommenes Wohlbefinden. Am 17. 2. Auftreten von Zahnschmerzen. Abermals eine Tablette Novalgin. Nach ½ Stunde Zahn-

chmerz verschwunden. 18. 2.: Patientin wird als geheilt entassen.

Ein besonderes Anwendungsgebiet für Novalgin bildeten n der hiesigen medizinischen Klinik die akuten und chronichen Gelenkerkrankungen, bei denen wir das Präparat zu Beginn der Behandlung fast regelmässig intravenös (2 ccm) verbreichten, um dann mit einer oralen Applikation von 3—4mal ,5 g täglich fortzufahren. Dabei zeigte sich, dass Novalgin ei 11 von 16 hier behandelten Fällen von akutem Gelenkheumatismus in antipyretischer und analgetischer Beiehung dem Salicyl in keiner Weise nachstand, diesem gegenber aber den grossen Vorteil hatte, dass unangenehme Nebenwirkungen wie Schwindel, Ohrensausen, Schweissausbrüche, Magenstörungen vollkommen ausblieben. Das Ueberraschende, esonders bei der intravenösen Anwendung, bestand darin, dass ie schmerzstillende Wirkung bei den meisten dieser Fälle schon ach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde eintrat und längere Zeit anhielt. Der nalgetischen Wirkung parallel ging die antiphlogistische nd antipyretische. Die Schwellungen gingen fast immer urück, die Temperatur fiel ab. Unbefriedigend waren die Beandlungserfolge nur bei 3 Patienten mit Polyarthritis rheuatica acuta, bei denen die Schmerzen nur für einige Stunen etwas gemildert werden konnten, dann aber in unverminerter Heftigkeit wieder vorhanden waren. Bei 2 weiteren Paenten konnte nach deren Angaben überhaupt keine Besserung er Beschwerden erzielt werden. Die Schwellungen blieben bestehen, die Temperatur zeigte nur einen geringen Rückgang, dass zu Natrium salicylicum übergegangen werden musste.

Die Erfolge der Novalginbehandlung an dem mir zur Verügung stehenden klinischen Material von chronischen Gelenkerkrankungen, wie subakute und chronische Polyrthritis, Arthritis deformans, sowie bei Spondylitis ankylopoetica — im ganzen waren es 15 Fälle — können bei ritischer Sichtung nur mit einer gewissen Resignation angehen werden. Damit soll nicht gesagt sein, dass in manchen Fällen nicht ein Rückgang der Erscheinungen zu beobachten war. Am besten bewährte sich das Novalgin noch bei subacuter chronischer Polyarthritis und beginnender Spondylitis ankylopoetica, wo eine Linderung der Schmerzen auf Wochen hinaus beobachtet werden konnte. Doch waren bei

ausgesprochenen Formen von Arthritis deformans und chronischer Polyarthritis stunden- bis tagelange Remissionen als die besten Ergebnisse zu betrachten. Einige Patienten, die bereits monatelang ans Bett gefesselt waren und sich kaum getrauten, wegen starker Schmerzen ihre Glieder zu bewegen, verspürten kurze Zeit nach der Injektion, besonders nachts, ziemlich plötzlich ein Gefühl der Befreiung in den Gelenken. Leider aber kehrte meist schon am nächsten Tage wieder der alte schmerzhafte Zustand zurück.

Von den mit Novalgin günstig zu beeinflussenden Fällen akuter und chronischer Gelenkerkrankungen sei hier je 1 Fall angeführt.

1) Der 11 Jahre alte Patient G. G. erkrankte am 18. 6. 1927 ganz plötzlich mit Schmerzen in der linken Hüfte, im linken Knie- und rechten Schulter- und Ellbogengelenk. Dabei Fieber. Am 20. 6. 1927 Aufnahme in die Klinik. Befund: Reduzierter Kräfte- und Ernährungszustand. Linkes Hüft- und Kniegelenk, sowie rechtes Schulter- und Ellbogengelenk sind geschwollen, leicht gerötet und bei Bewegung und Berührung äusserst schmerzhaft. An der Herzspitze deutliches systolisches Geräusch hörbar. Urin: eiweissfrei. Temperatur 39,5°. Diagnose: Polyarthritis acuta. Therapie: Wattepackungen, 2 ccm Novalgin intravenös. Am gleichen Tage noch Nachlassen der Schmerzen in den befallenen Gelenken. Am 21. 6. ist die Temperatur bei fortlaufenden Gaben von 4mal 0,5 g Novalgin peros auf 37,8° zurückgegangen, um am 23. 6. nochmals auf 39° anzusteigen. Nur noch geringe Gelenkschmerzen. 24. 6. Abfall der Temperatur auf 38,1°, ohne dass ein stärkerer Schweissausbruch beobachtet werden konnte. Subjektives Wohlbefinden. 25. 6. Temperatur normal. Schwellung und Rötung der erkrankten Gelenke ist vollkommen verschwunden, freie Beweglichkeit. 30. 6. Temperatur immer normal, Gehen sowie sämtliche Bewegungen der befallenen Gelenke unbehindert möglich. Systolisches Geräusch am Herzen nur mehr schwach hörbar. 1. 7. 1927 Patient wird als beschwerdefrei entlassen.

2) Der 51 Jahre alte Patient J. St. klagt seit 1924 über langsam zunehmende Schmerzen und Bewegungseinschränkung im Kreuz und rechten Hüftgelenk. Kommt am 6. 9. 1927 in hiesige Klinik. Befund: Guter Allgemeinzustand. Innere Organe ohne Befund. Im Lendenteil der Wirbelsäule Druck- und

Klopfempfindlichkeit. Beugung, sowie Bewegungen nach der Seite eingeschränkt und nur unter Schmerzen möglich. Röntgenologisch: Randwulstung hauptsächlich der unteren Lendenwirbel. Zwischen 3. und 4. Lendenwirbel angedeutete Brückenbildung. Beginnende Spondylitis ankylopoetica. Rotationsbewegungen im rechten Hüftgelenk nur beschränkt möglich. Beim Gehen wird das rechte Bein etwas steif gehalten. Die Röntgenaufnahme der Hüfte ergibt: beginnende Ankylosenbildung am unteren Rand der rechten Pfanne. Therapie: Massage, Lichtbogen, Novalgin 3mal 0,5 g per os. 8. 9. 1927: Deutliches Nachlassen der Schmerzen im Kreuz und Hüftgelenk. 12. 9. 1927: Gang nur mehr wenig behindert. Patient fühlt sich subjektiv wesentlich wohler. 20. 9.: Die Schmerzen sind bei fortgesetzter Novalginbehandlung zeitweise wieder etwas stärker, aber nie mehr in dem gleichen Ausmasse wie früher aufgetreten. 28. 9. 1927: Befinden unverändert. Patient wird als wesentlich gebessert entlassen.

Besonders prompt und anhaltend zeigte sich die Wirkung des Novalgins bei den hier behandelten etwa 40 Fällen von akutem und chronischem Muskelrheumatismus, wobei es sich bei einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz um Fälle von Lumbago handelte. So gut wie nie war ein Versagen zu verzeichnen. Die Schmerzen gingen rasch zurück und traten in den meisten Fällen nicht wieder auf. Ausnahmen bildeten nur einige Patienten, deren Klagen über rheumatische Schmerzen zweifellos durch einen Rentenwunsch beeinflusst waren, sodass diesen Angaben kein ausschlaggebender Wert beigemessen werden kann.

Zur Veranschaulichung gebe ich kurz einen Krankheitsbericht wieder.

Der 43 Jahre alte Dienstknecht J. W. klagt seit etwa 4 Monaten über ziehende Schmerzen in beiden Beinen, rechts mehr wie links, die sich wesentlich bei Witterungswechsel verstärken, sowie über heftige Schmerzen in der Lendenmuskulatur, die ihn fast zu jeder Bewegung des Rumpfes, insbesondere aber zum Bücken unfähig machen. Bei Eintritt in die Klinik am 25. 4. 1927 ist sowohl klinisch wie röntgenologisch objektiv kein krankhafter Befund zu erheben. Beinmuskulatur ist gut entwickelt, Gelenke frei beweglich, Lasègue beiderseits negativ, keine Nervendruckpunkte. Diagnose: Muskelrheumatismus

(Lumbago). Auf Gaben von 3mal 0,5 g Novalgin 3 Tage lang ist Patient beschwerdefrei. Er vermag sich ohne Schmerzen zu bücken und frei herumzugehen. Therapie wird am 29. 4. 1927 abgesetzt. Kein erneutes Auftreten von Schmerzen. Patient kommt am 5. 5. 1927 als geheilt zur Entlassung.

Weiterhin haben wir das Präparat bei einer grossen Anzahl Fälle von Neuralgien angewandt, von denen 3 auf Occipitalneuralgie, 7 auf Interkostalneuralgie und 18 auf Ischias entfielen. Das Mittel wurde in diesen Fällen per os, intramuskulär und intravenös gegeben und hatte bei sämtlichen Fällen von Occipital- und Interkostalneuralgie zumindest den Erfolg von vorübergehendem Schmerzstillstand. Bei längerem Gebrauch liessen die Schmerzen auch dauernd bedeutend an Heftigkeit nach und verschwanden in 6 Fällen vollkommen. Von Ischiaserkrankungen boten nach unseren Erfahrungen die akuten Fälle für die Novalginbehandlung die günstigste Prognose, aber auch bei chronischen Erkrankungen haben wir vielfach Linderung der Schmerzen erzielt. Nur 3 Fälle von schon lange bestehender Ischias konnten durch die Novalgintherapie überhaupt nicht beeinflusst werden. Im grossen und ganzen kann also auch hier der Erfolg als ein erfreulicher bezeichnet werden.

Als Beispiel erwähne ich folgenden Fall: J. Sp., 68 Jahre alt, erkrankt plötzlich mit heftigen Schmerzen im rechten Bein. Gang wird hinkend, Patient ist fast unfähig sich hinzusetzen oder zu stehen. Bei Eintritt in die Klinik am 17. 9. 1927 besteht heftiger Druckschmerz des rechten Hüftnerven, Lasègue rechts stark positiv, Achillessehnenreflex rechts nicht auslösbar. Erhält täglich neben 2mal 0,5 g Novalgin per os, 2 ccm Novalgin intravenös. 24. 9. 1927: Beschwerden haben sich gebessert, Patient vermag langsam herumzugehen. Lasègue rechts schwach positiv. 30. 9. 1927: Nur mehr geringe Beschwerden im rechten Bein, Gang fast unbehindert. Lasègue nur noch angedeutet. Achillessehnenreflexe beiderseits vorhanden. 5. 10. 1927 beschwerdefrei.

Besonders hervorzuheben ist nach den in hiesiger Klinik gemachten Erfahrungen die überaus günstige Beeinflussung von Kopfschmerzen durch Novalgin, gleichgültig welcher Aetiologie sie waren. Die Wirkung auf die im Verlaufe von Grippe auftretenden Kopfschmerzen wurde weiter oben schon erwähnt.

übrigen handelte es sich um einen Fall von Meningismus, Fälle von Hirntumoren und 4 Fälle von Nierenerkrankungen; 2 fernere Fälle beruhten auf Migräne. Regelmässig gte sich schon 5—10 Minuten nach der intravenösen Injekn von 2 ccm eine merkliche Besserung, in den meisten Fälı verschwanden die Kopfschmerzen für längere Zeit vollkomn. Dabei wurde die Wirkung nach mehreren Injektionen ht schwächer, sondern blieb mit Ausnahme bei den Hirnmoren immer die gleiche.

Als markantes Beispiel hierfür diene ein Fall von chroniıer Nephritis. G. A., 26 Jahre alt, seit 10 Jahren nierenlend. Blafs aussehend, leicht kachektisch. Keine Oedeme. ıtdruck 250/175 mm Hg. Urin: 3‰ Eiweiss. Rest — N Serum: 56,8 mg%. Nach Trockenkost: Konzentration auf 09. Klagt über rasenden Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, hochıdige Appetitlosigkeit, zuweilen Erbrechen. Auf Novalgin cm intravenös: Kopfschmerz nach 5 Minuten wie „weggeısen", oft auf die Dauer von 5—10 Tagen. Schlaf stellt h ein, Nachlassen der dyspeptischen Erscheinungen. Bei ieutem Auftreten der gleichen Beschwerden durch Novalninjektionen schon seit Monaten immer wieder der prompte folg. Auf Aderlass eine wesentliche Erleichterung.

Zum Schluss sei noch auf diejenigen Fälle hingewiesen, i denen wir Novalgin eine zeitlang als Ersatzpräparat Morphium verwenden konnten. Es handelte sich um lle von Magenkarzinom (4), Wirbelsäulensarkom (1), ıbes (1), Gallensteinkolik (1) und Beckenknochensarm (1). Neben seiner schmerzstillenden Eigenschaft konnten r an Hand dieser Fälle zugleich eine sedative und leicht pnotische Wirkung feststellen. Meist schon nach der ersten jektion trat eine allgemeine Beruhigung, vorübergehendes ohlbefinden, zuweilen auch geringes Schlafbedürfnis auf. mtliche Patienten hatten, wenn auch nur auf kurze Zeit, s Gefühl der Erleichterung. Leider hatten wir jedoch keine legenheit, Novalgin auch als Entziehungsmittel bei Morinismus anzuwenden.

Fasse ich das Ergebnis der an der medizinischen Klinik Erlangen gemachten Erfahrungen über Novalgin zusamn, so komme ich zu folgendem Schluss:

1) Bei 9 Fällen von fieberhafter Lungentuberkulo trat ein mässiger Temperaturabfall, sowie ei Besserung der subjektiven Beschwerden ein. E 2 gleichzeitig bestehenden Larynxtuberkulosen zeig sich ein Rückgang der Schluckbeschwerden.

3 fieberhafte Lungentuberkulosen waren nicht beeinflussen. Hiebei wurde Novalgin zuerst 2m täglich 1 ccm subkutan, dann 3—4mal täglich 0,5 per os gegeben.

2) Bei 3 Fällen von Pleuritis exsudativa war nach su kutaner oder intramuskulärer Injektion von 2mal tä lich 1 ccm der Erfolg nur ein vorübergehender. E längerer Medikation blieb die Wirkung aus. Günst zu beeinflussen waren 7 Fälle von Pleuritis sicca.

3) Bei 12 Fällen von Grippe zeigte sich nach oraler Da reichung von 3mal 0,5 g eine gute Wirkung inbez auf die Kopf-, Glieder- und Augenschmerzen w auf die Temperatur.

4) Ferner wurde das Mittel bei 16 Fällen von akute Gelenkrheumatismus angewandt und zwar in d ersten Tagen 2 ccm intravenös, später 3—4mal täglic 0,5 g per os. Hierbei trat bei 11 Fällen ein guter E folg ein, der auch von Dauer war, während dersel bei 3 weiteren Fällen nur vorübergehend in Erscheinu trat und bei 2 weiteren Fällen ausblieb.

5) Bei 15 Fällen von chronischen Gelenkerkrankung (subakute, chronische Polyarthritis, Arthritis def mans und Spondylitis ankylopoetica) war die W kung nur bei den subakuten Polyarthritiden, so bei den beginnenden Fällen von Spondylitis ank lopoetica günstig, während bei den schweren Fäl kein Erfolg zu verzeichnen war. Auch hier wurde N valgin teils intravenös (2 ccm), teils per os 3—4m 0,5 g täglich gegeben.

6) 40 Fälle von akutem und chronischem Muskelrh matismus wurden durch Gaben von 3—4mal 0,5 per os fast durchwegs gut beeinflusst.

7) Bei 10 Fällen von Neuralgien (3 Occipital-, 7 Int kostalneuralgien) trat 6mal ein dauernder, sonst ein vorübergehender Erfolg ein. Auch wurde E

valgin bei 18 Fällen von Ischias angewandt und zwar teils per os, teils intramuskulär oder intravenös. Die akuten Fälle zeigten fast alle Heilung, während bei den chronischen mit Ausnahme von 3 Fällen, die überhaupt nicht beeinflusst werden konnten, eine Linderung der Beschwerden eintrat.

8) Bei 9 Fällen von Kopfschmerzen verschiedener Aetiologie (1mal Meningismus, 2mal Hirntumoren, 4mal chronische Nephritis, 2mal Migräne) trat auf 2 ccm intravenös eine wesentliche, meist längere Zeit anhaltende Besserung ein.

9) Bei 8 weiteren Fällen wurde Novalgin intravenös (2 ccm) als Ersatz für Morphium gegeben (4mal Magenkarzinom, 1mal Wirbelsäulensarkom, 1mal Tabes dorsalis, 1mal Gallensteinkolik und 1mal Beckenknochensarkom). Wenn auch nur für kurze Zeit, so zeigte sich doch immerhin eine sedative und leicht hypnotische Wirkung.

Unsere Erfahrungen an 150 mit Novalgin behandelten ienten decken sich also im wesentlichen mit den bis jetzt der Literatur veröffentlichten Fällen. Auch wir konnten ; von der guten Verträglichkeit per os, sowie der reizlosen kutanen, intramuskulären und intravenösen Medikation übergen. Es bewährte sich als Antipyretikum, vor allem r als Analgetikum und in gewissem Grade auch als Setivum. Dass gelegentlich Versager vorkommen, teilt das parat mit jedem anderen. Kontraindikationen für seine Andung konnten wir in keinem Falle erkennen.

*

Es ist mir eine sehr angenehme Pflicht, am Schlusse meiner Abhandlung Herrn Prof. Dr. L. R. Müller für die gütige berlassung des Themas, sowie der in der Klinik zur Beobtung gekommenen Fälle meinen ergebensten Dank auszuechen. Ebenso bin ich Herrn Dr. Schwab für seine gütige terstützung zu grossem Dank verpflichtet.

Auch möchte ich nicht versäumen, der J. G. Farbenustrie Höchst a. M. für die in liebenswürdiger Weise bereitellten Präparate herzlichst zu danken.

Literatur.

1. Auer, A.: „Novalgin", ein neues Antipyretikum und Analgetikum. Dtsche. Med. Wochenschr. 1922 Nr. 3.
2. Bergmann, H.: Novalgin als Antipyretikum und Analgetikum in in der Behandlung der Lungentuberkulose. Therap. d. Gegenw. Juli 1922.
3. Binz: Ztbl. f. med. Wissen 1867. S. 310. Zit. nach Meyer-Gottlieb 1922. 6. Aufl.
4. Consbruch, H.: Klin. Erfahrungen mit Novalgin. Med.-Klin. Hft. 19, S. 651. 1923.
5. Hirsch, H.: Novalgin bei Nierensteinkoliken. Dtsch. med. Wochenschr. 1927, S. 1603.
6. Loening, K.: Melubrin bei akutem Gelenkrheumatismus. Therap. Monatsh. 1913, Nr. 2, S. 428.
7. Derselbe: Behandlung des Fiebers bei Tuberkulose. Verh. d. 33. Kongr. der Dtsch. Gesellschaft f. inn. Med., Wiesbaden 1921.
8. Derselbe: Ueber die schmerzstillende Wirkung der Antipyretika und Antirheumatika, insbesondere über das Novalgin. Ztschr. f. Krankenpflege 1922, Heft 8.
9. Martz: Kollaps nach intravenöser Melubrininjektion. Therap. Monatsh. 1918, Nr. 6.
10. v. Mering: Beiträge zur Kenntnis der Antipyretika. Therap. Monatsh. 1893. Dez.
11. Meyer, H. und Gottlieb, R.: Experimentelle Pharmakologie. Aufl. 1922.
12. Richter, Erich: Novalgin. Klin. Wochenschr. 2. Jahrg. Nr. 50.
13. Richter, Helmuth: Ueber Novalginbehandlung in der Oto-Rhinologie. Dtsch. med. Wochenschr. 1925 Nr. 36.
14. Schoch, M.: Novalgin. Münch. med. W. 1926 S. 1823.
15. v. Tappeiner, H.: Lehrbuch der Arzneimittellehre Aufl. 19.
16. Treupel, G.: Beiträge zur Kenntnis der Antipyretika und Analgetika. Dtsch med. Wochenschr. 1895 S. 222.
17. Wagner, A.: Erfahrungen über Behandlung mit Novalgin. Dtsch. med. Wochenschr. 1923 Nr. 8.
18. Weil, P.: Die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus. Klin. Wochenschr. 1. Jahrg. Nr. 28.
19. Wiechowski: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48 S. 376 und 1905, Bd. 52, S. 389.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Geng, wurde am 13. Dezember 1900 zu Hersbruck als Sohn des Seilereibesitzers A. Geng geboren. Nach Besuch der Volksschule kam ich 1910 auf das Progymnasium in Hersbruck, 1916 auf das humanistische Gymnasium in Fürth i. B., an dem ich am 15. Juli 1919 das Reifezeugnis erhielt. Anfangs 1918 trat ich als Fahnenjunker beim 3. kgl. bayer. Fussartillerieregiment ein, aus dem ich anfangs 1919 wieder entlassen wurde. Meine medizinischen Studien machte ich an den Universitäten München und Erlangen.

Im Mai 1922 legte ich die ärztliche Vorprüfung, im Frühjahr 1925 die ärztliche Prüfung ab. Mein praktisches Jahr verbrachte ich an der medizinischen Universitätsklinik Erlangen, an der ich auch nach Ablauf desselben, Juni 1926, verblieb.